

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Martina Vinopalová

Interakce mitochondrií s dalšími buněčnými strukturami
Interactions of Mitochondria with Other Cellular Structures

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Pavel Doležal, Ph.D.

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 17. 8. 2016

Podpis

Poděkování:

Děkuji svému školiteli Mgr. Pavlu Doležalovi, Ph.D. a členům naší laboratoře za poskytnutí cenných rad, které mi pomohly při vypracování této práce.

Abstrakt

Mitochondrie v buňkách plní různorodé role, od produkce energeticky bohatých molekul, nutných pro správný chod buňky, homeostázi vápníku, apoptózy až po biosyntézu Fe-S center, hemu a steroidů. Ke koordinaci některých těchto dějů s procesy odehrávajícími se ve zbytku buňky ji mimo jiné slouží i komunikace s dalšími buněčnými strukturami prostřednictvím jejich vzájemných fyzických kontaktů. Vzniklé platformy také dávají vzniku dodatečným mitochondriálním funkcím. Tato bakalářská práce shrnuje dosavadní poznatky z buněk savčích modelových organismů a kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* o interakcích této semiautonomní organely s ostatními buněčnými komponenty a o funkcích, které tyto interakce zprostředkovávají.

Klíčová slova: MAM, mitochondrie, ER, ERMES, EMC, peroxisomy, lysozomy, cytoskelet

Abstract

In cells, mitochondria fulfil diverse set of roles, including a production of energy-rich molecules, which are necessary for proper functioning of the cell, calcium homeostasis, apoptosis and even biosynthesis of Fe-S centres, heme and steroids. To coordinate some of these processes with events occurring in the rest of the cell, mitochondria need to communicate with the other cellular structures through their physical contacts. Resulting intracellular platforms give rise to additional mitochondrial functions. This thesis summarizes current findings from the cells of mammalian model organisms and the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* about the interactions of this semiautonomous organelle with other cellular components and about the functions, which these interactions mediate.

Key words: MAM, mitochondria, ER, ERMES, EMC, peroxisomes, lysosomes, cytoskeleton

Obsah

1	Úvod	1
2	Interakce s ER – Membrány asociované s mitochondriemi	2
2.1	Vápníková signalizace	4
2.1.1	Odpověď na ER-stres	6
2.1.2	Apoptóza	6
2.2	Mitochondriální dělení	8
2.3	Autofágie	9
2.4	Syntéza a transport fosfolipidů	10
2.5	Imunitní odpověď	11
2.6	ERMES komplex	12
2.7	EMC komplex	14
3	Interakce s peroxisomy a lysozomy	15
3.1	Peroxisomy – metabolismus, pexofágie a distribuce	15
3.2	MDV váčky	16
4	Interakce s cytoskeletem	18
4.1	Motilita	18
4.2	Dědičnost a distribuce	19
5	Závěr	21
6	Seznam často používaných zkratk	23
7	Seznam použité literatury	25

1 Úvod

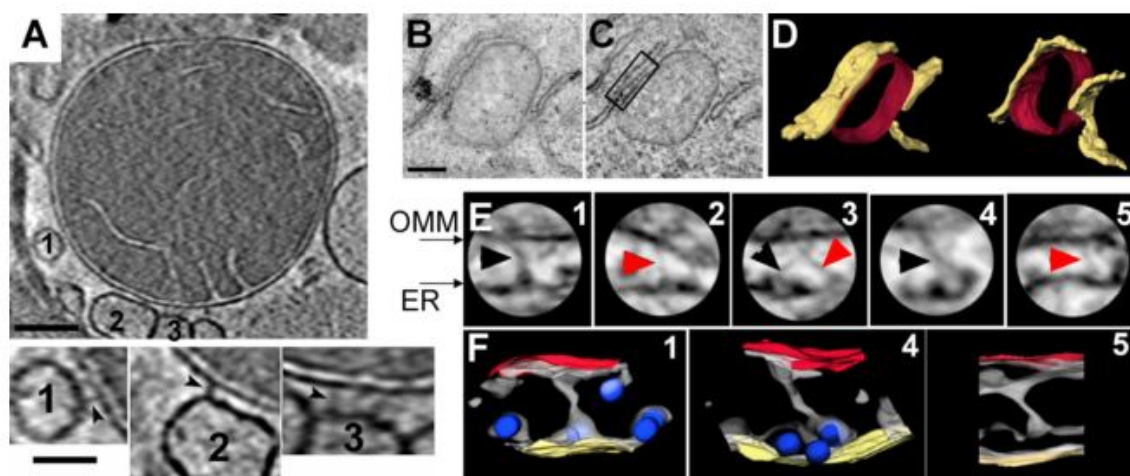
Mitochondrie mají v aerobních buňkách zcela zásadní postavení. Prostřednictvím Krebsova cyklu a následné oxidativní fosforylace produkují pro buňku makroergní sloučeninu adenosin-trifosfát (ATP), jejíž hydrolýzou získává buňka energii pro pohánění nesčetného množství biologických procesů, nutných pro její správné fungování. Společně s endoplasmatickým retikulem mohou skladovat vápníkové kationty, což umožňuje udržení trvale nízkých hladin vápníkových kationtů v cytosolu a brání nechtěnému spuštění signálních drah závislých na tomto druhém poslovi. Podílí se také na spouštění programované buněčné smrti vytvořením póru ve své vnější membráně a následném vypuštění cytochromu c, apoptózu-indukujícího faktoru AIF a proteinu Smac do cytosolu, což vede k vytvoření apoptosomu, aktivaci kaspáz a následné řízené degradaci buněčných struktur. Také se zde syntetizují Fe-S centra, steroidy a částečně i hem. V savčích buňkách zde také dochází k β -oxidaci mastných kyselin, ale v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* k tomuto procesu dochází pouze v peroxisomech.

Během přibližně 1,5-2 miliard let, které uběhlo od integrace α -proteobakterie předkem eukaryotické buňky primární endosymbiózou, mitochondrie začala vytvářet fyzické propojení s dalšími komponenty buňky. Tyto spoje ji napomáhají plnit některé z již uvedených funkcí i další, neméně důležité.

Cílem této práce je shrnout nynější poznatky o těchto spojeních a funkcích, které zprostředkovávají v savčích modelových organismech, kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* a v některých zástupcích parazitických prvoků.

2 Interakce s ER – Membrány asociované s mitochondriemi

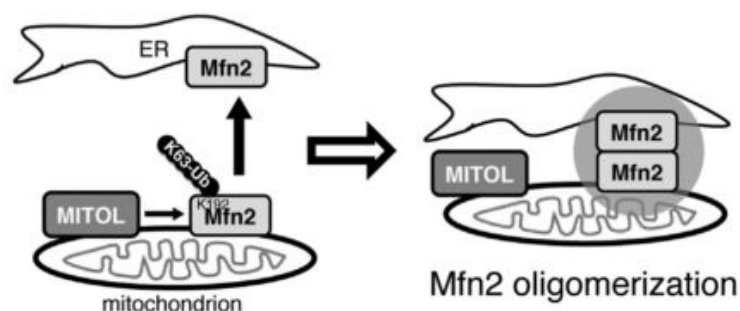
Membrány asociované s mitochondriemi (MAM) byly definovány jako oblast endoplasmatického retikula (ER), obohacená o různé enzymy drah syntézy fosfolipidů, která při diferenciální centrifugaci sedimentuje s mitochondriemi. Poprvé byly objeveny v krysích jaterních buňkách (Vance, 1990). Tyto oblasti v těsné blízkosti mitochondrií tvoří 5-20% celkového povrchu mitochondrií (Obr. 1) (Rizzuto et al., 1998) a sestávají z 6-15 nm velkých spojů, které se shlukují po šesti či více a od sebe jsou rozmístěny v rozmezí 13-22 nm. V různých savčích buňkách se MAM vyskytují jak mezi vnější mitochondriální membránou (OMM) a hladkým ER, kde jsou od sebe membrány sousedících organel ve vzdálenosti 9-16 nm, tak i mezi OMM a drsným ER, kde kvůli ribozomům je vzdálenost membrán větší a to 19-30 nm. Vzdálenost obou membrán je klíčová pro přenos Ca^{2+} z ER do mitochondrií a tak i pro děje na tento proces navazující jako je apoptóza, buněčná signalizace a mitochondriální metabolismus. Buňka si může v odpovědi na její fyziologický stav tuto vzdálenost upravovat zvýšením či snížením počtu spojů, a tím regulovat zmíněné procesy (Csordás et al., 2006).



Obrázek 1: A – tomogram znázorňující mitochondrie a v jejich blízkosti mikrosomy v krysích jaterních buňkách (měřítko - 100 nm), šipky u dolních obrázků ukazují na spoje (měřítko - 50 nm), B a C – ER lemující mitochondrii (měřítko - 250 nm, DT40 TKO buňky), D – povrchový model ER (žlutě) a OMM (červeně), E – prostor mezi MAM a OMM (průměr 130 nm), šipky ukazují na spoje, černé šipky na spoje končící na ribozomech, F – 3D modely znázorňující spoje (šedivě), MAM (žlutě), OMM (červeně) a ribosomy (modře) (Csordás et al., 2006)

Podle poznatků z myších a lidských modelových buněk, zprostředkovává spoje mezi MAM a OMM mitofusin 2 (Mfn2), který se nachází jak na povrchu mitochondrií, tak i v MAM, kde je oproti mitochondriím obohacen až 14x. Mfn2 na povrchu ER může za účasti GTPázové aktivity vytvářet na povrchu mitochondrií homokomplexy s Mfn2 anebo také heterokomplexy

s homologním proteinem Mfn1, který se však nachází výlučně na povrchu mitochondrií (de Brito and Scorrano, 2008). Vznik těchto komplexů je regulován mitochondriální ubiquitin ligázou MITOL, která interaguje s HR1 doménou Mfn2 svou C-terminální doménou. MITOL polyubiquitinyluje lysin 192 v GTPázové doméně Mfn2, což tuto doménu aktivuje (Obr. 2). To umožní navázání GTP, jeho následnou hydrolyzu a spuštění oligomerace komplexů mitofusinů a tím i formaci MAM. Ubiquitinylované Mfn2 tvoří jádro komplexu a spouští další oligomeraci tohoto komplexu s neubiquitinylovanými Mfn2/Mfn1. MITOL je částečně lokalizovaná i v MAM a umožňuje tak i ubiquitinylacii zdejších Mfn2 (Sugiura et al., 2013).



Obrázek 2: Model regulace vzniku MAM prostřednictvím oligomerace Mfn2. MITOL ubiquitinyluje Mfn2, což vyvolá konformační změnu proteinu, která zvýší jeho GTPázovou aktivitu a ta vede k oligomeraci Mfn2 (Sugiura et al., 2013)

V nedávné době však došlo k zpochybnění funkce Mfn2 jako proteinu, který zprostředkovává spojení mezi mitochondriemi a ER. Autoři považují výsledky dosavadního výzkumu funkce tohoto proteinu za nejasné a pozorovanou aktivitu Mfn2 jako důsledek komplexnějších procesů. Sami naopak navrhuji pro Mfn2 roli negativního regulátoru vzdálenosti mezi mitochondriemi a ER (Filadi et al., 2015).

Mfn2 však není jediným proteinem, který, ať už jen potencionálně, zprostředkovává spojení mezi mitochondriemi a ER v savčích buňkách. Dalšími proteiny, které spolu interagují a zajišťují tak propojení obou organel, jsou VAPB, který se vyskytuje v MAM, a protein PTPIP51, který je svým N-koncem zakotvený v OMM (De Vos et al., 2012). VAPB se přímo váže na PTPIP51 za využití celé své cytosolické domény a tato vazba je regulována DNA vazebným proteinem TDP-43 a kinázou GSK-3 β . TDP-43 aktivuje GSK-3 β snížením fosforylace jejího serinu 9 a GSK-3 β následně brání interakci VAPB a PTPIP51 pravděpodobně fosforylací VAPB či dalších efektorových proteinů (Stoica et al., 2014).

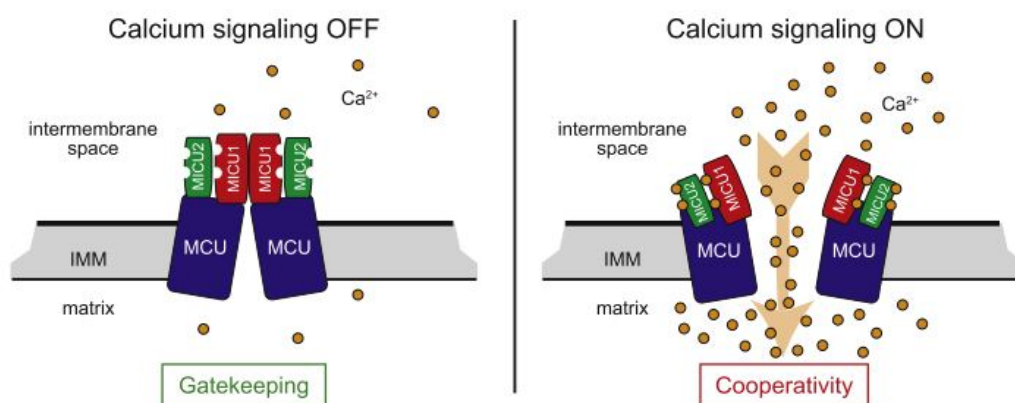
2.1 Vápníková signalizace

Některé proteiny propojující MAM a OMM v savčích buňkách plní i jiné role, které mohou mít velký vliv na metabolismus mitochondrií. Mezi takovéto proteiny patří i komplex o vysoké molekulární hmotnosti tvořený na straně ER proteinem IP_3R , který pracuje jako vápníkový kanál, a na straně OMM aniontovým kanálem VDAC1. Oba tyto vápníkové kanály jsou propojeny proteinem grp75 a IP_3R je s jeho pomocí schopný stimulovat příjem Ca^{2+} kanálem VDAC1. Toto uspořádání umožňuje vytvoření Ca^{2+} mikrodomén mezi těmito kanály bez ovlivnění koncentrace Ca^{2+} v okolním cytosolu a tak i transdukcii vápníkového signálu přímo do mitochondrií bez ovlivnění fyziologických procesů ve zbytku buňky (Szabadkai et al., 2006).

Na vnitřní mitochondriální membráně (IMM) savčích buněk se nachází komplex proteinů, který navazuje na VDAC1 v OMM a zprostředkovává přenos vápenatých iontů až do mitochondriální matrix. Samotný kanál je tvořen tetramerem mitochondriálního vápníkového uniporteru MCU, který se sestává ze dvou transmembránových domén propojených krátkou smyčkou obsahující DIME motif, jehož záporně nabitě aminokyseliny podporují průchod vápníkových kationtů kanálem. Tento tetramer může být také spoluvytvářen MCUB, který sdílí s MCU 50% podobnost, avšak neumožňuje průchod Ca^{2+} , a může tak regulovat prostupnost kanálu. Poměr MCU a MCUB se liší v různých tkáních s odlišnou mírou metabolismu (De Stefani et al., 2011; Raffaello et al., 2013).

V mezimembránovém prostoru se nachází další komponenty tohoto komplexu, proteiny MICU1 a MICU2, které spolu interagují disulfidickým můstek a vytváří tak heterodimery. S MCU interagují přes jeho krátkou smyčku v mezimembránovém prostoru a tuto interakci zprostředkovává transmembránový protein EMRE. V přítomnosti Ca^{2+} v mezimembránovém prostoru má MICU1 stimulující efekt na průchod Ca^{2+} kanálem. Naopak při nízkých koncentracích Ca^{2+} je kanál inhibován MICU2 (Obr. 3). Přítomnost Ca^{2+} vycítí díky jejich vazebným místům pro Ca^{2+} (Sancak et al., 2013; Patron et al., 2014).

Součástí tohoto komplexu je také protein MCUR1, který interaguje s EMRE a MCU. Umožňuje oligomerizaci MCU a je tak důležitý pro tvorbu vlastního komplexu. S N-terminální doménou a coiled-coil doménou MCU interaguje pomocí své coiled-coil domény (Tomar et al., 2016).



Obrázek 3: Schéma komplexu MCU a jeho regulačních komponent v otevřeném a zavřeném stavu. Navázání Ca^{2+} na MICU1 a MICU2 způsobí jejich konformační změnu, která zruší inhibiční efekt MICU2 a podpoří stimulační efekt MICU1 na průtok Ca^{2+} skrz MCU (Patron et al., 2014)

V matrix mitochondrií savčích buněk zastávají vápenaté ionty mnoho rozličných funkcí, jež modulují mitochondriální metabolismus. Zvýšením jejich koncentrace dochází k vyšší produkci ATP prostřednictvím oxidativní fosforylace. Toho je docíleno hned několika způsoby. Vápenaté ionty pomáhají vstupu pyruvátu do Krebsova cyklu tím, že umožňují jeho dekarboxylaci na Acetyl-CoA. Konkrétně dochází za účasti vápenatých iontů k navázání fosfatázy pyruvát dehydrogenázy 1 (PDP1) na L2 doménu dihydrolipoyl acetyltransferázy (E2), která je součástí komplexu pyruvát dehydrogenázy (Turkan et al., 2004). Jakmile je PDP1 navázána na E2, může defosforylovat pyruvát dehydrogenázu (E1) a tím ji aktivovat (Karpova et al., 2003).

Jak bylo zjištěno v krysích buňkách, vápenaté ionty také regulují další dvě Ca^{2+} -dependentní dehydrogenázy, které jsou součástí Krebsova cyklu, a to isocitrát dehydrogenázu a α -ketoglutarát dehydrogenázu. V obou případech je aktivuje tím, že sníží jejich K_m , a tak zvýší jejich afinitu k substrátu (Rutter and Denton, 1988). Všechny tyto dehydrogenázy produkují NADH a dodávají ho elektrotransportnímu řetězci, který produkuje elektrochemický gradient, jehož prostřednictvím F_0F_1 ATPáza katalyzuje vznik ATP fosforylací ADP. V prasečích buňkách bylo zjištěno, že vyšší koncentrace vápenatých iontů přímo stimuluje F_0F_1 ATPázu blíže nepopsaným mechanismem (Territo et al., 2000). Dojde-li k přerušení toku Ca^{2+} skrz IP_3R do mitochondrií, dochází k hyperfosforylaci E1, zvýšení koncentrace AMP a snížení ATP produkce. IP_3R zprostředkovaný tok Ca^{2+} také snižuje fosforylaci AMP-aktivované protein kinázy a tím i její aktivitu v buňce, mezi kterou patří i aktivace autofágie (Cárdenas et al., 2010).

2.1.1 Odpověď na ER-stres

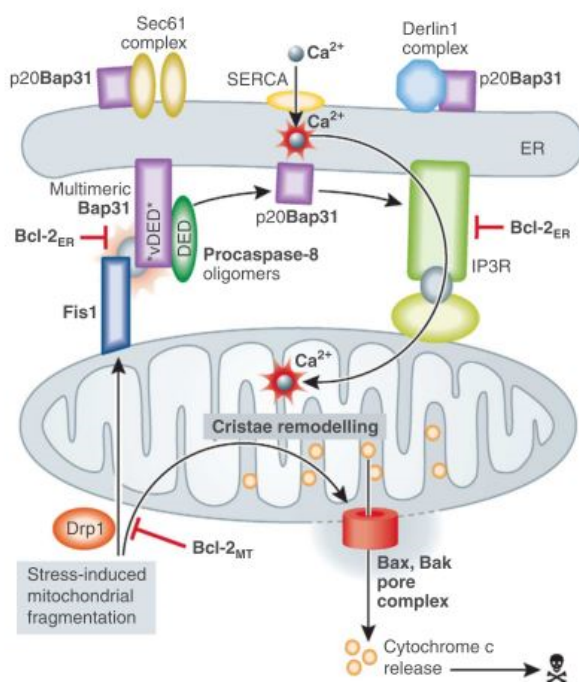
Během počátečních fází ER-stresu v savčích buňkách, kdy dochází k expresi proteinů účastnících se odpovědi na nesbalené proteiny (UPR), se spouští signalizační dráhy, které mají za úkol odvrátit buněčnou smrt. Již po jedné hodině od indukce ER-stresu dochází v mitochondriích ke stimulaci oxidativní fosforylace, ke zvýšení mitochondriálního membránového potenciálu a ke zvýšené produkci ATP. Po čtyřech hodinách, kdy dosahují svého maxima, se tyto hodnoty začínají navracet na své normální hladiny. Po delším vystavení ER-stresu, začíná produkce ATP v mitochondriích podstatně klesat. Po 24 hodinách začíná docházet k úhynu buněk. S těmito změnami v produkci ATP, jsou spojeny změny v morfologii a distribuci mitochondrií a ER v buňce. Za účasti mikrotubulů dochází k perinukleární relokizaci mitochondrií a ER a také ke zvýšení počtu spojů mezi MAM a OMM. To je doprovázeno zvýšeným příjmem Ca^{2+} mitochondriemi a následnou stimulací produkce ATP. Dochází také ke zvětšení objemu mitochondrií (Bravo et al., 2011). Na mitochondriální odpovědi na ER-stres se také podílí Bcl-x_L, který bývá přichycen na OMM, vyskytuje se však i na MAM a volně v cytosolu. Během počátečních fází ER-stresu je Bcl-x_L translokován z mitochondriální membrány a cytosolu na MAM, kde svou BH4 doménou a transmembránovou doménou interaguje s IP₃R3 a stimuluje transport Ca^{2+} z ER do mitochondrií (Williams et al., 2016).

2.1.2 Apoptóza

V průběhu života buňky může dojít také k situacím, kdy se buňka se stresem již nedokáže vyrovnat ani stimulací produkce ATP. Následně dochází ke spuštění proapoptotických signálů, které vedou k zániku buňky. Část jedné z apoptotických drah se odehrává na rozhraní mitochondrií a ER. V lidských buňkách bylo zjištěno, že protein mitochondriálního dělení Fis1, nacházející se na povrchu mitochondrií, interaguje s proteinem Bap31 na povrchu ER. V tomto komplexu se však nachází pouze malá část těchto proteinů. Po indukci apoptózy dochází k interakci prokaspázy-8 s vDED doménou Bap31 a k její následné aktivaci na kaspázu-8. Ta štěpí Bap31, čímž vzniká fragment p20Bap31, který stále interaguje s Fis1. Komplex Fis1 a p20Bap31 vyvolává vypuštění Ca^{2+} z ER do cytosolu. Následuje příjem Ca^{2+} mitochondriemi, ztráta mitochondriálního membránového potenciálu a aktivace dalších kaspáz účastnících se apoptotické dráhy (Iwasawa et al., 2011).

Několik hodin po vypuštění Ca^{2+} z ER, indukuje p20Bap31 také relokizaci proteinu Drp1 z cytosolu na povrch mitochondrie. Zvýšené množství mitochondriálního Drp1 stimuluje dělení mitochondrií, což nepřímo usnadňuje uvolňování cytochromu c z mezimembránového prostoru mitochondrií. Obdobně za přítomnosti dalších signálů napomáhá p20Bap31 aktivaci proapoptotických proteinů BAX a BAK, které oligomerují v OMM a umožňují tak uvolnění cytochromu c (Obr. 4) (Breckenridge et al., 2003). Vlastní inzerci a oligomerizaci BAX a BAK indukuje procesovaná forma proteinu BID (tBID), jež vzniká interakcí proteinu s kaspázou-8 na povrchu mitochondrie (Roucou et al., 2002).

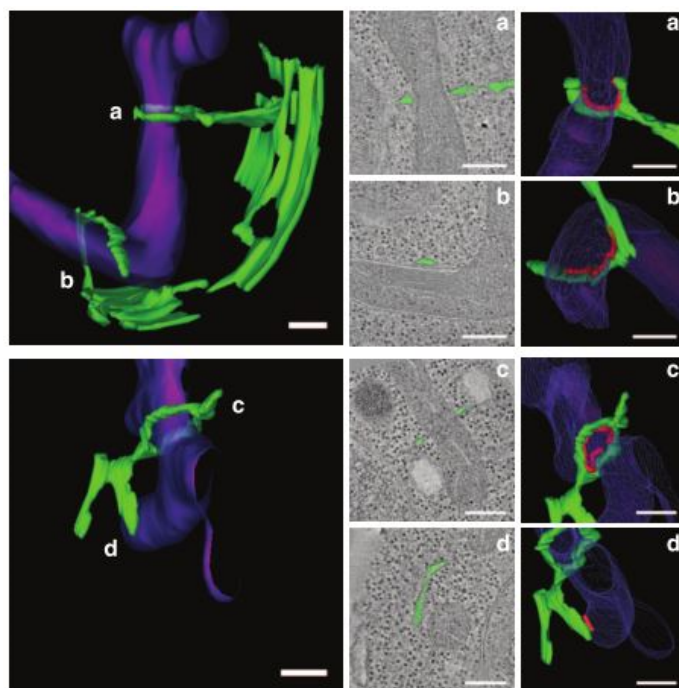
BID a BAP31 jsou mimo jiné regulovány proteinem PACS-2, který má také stimulační vliv na spojení mitochondrií a ER a celistvost mitochondrií. Zabraňuje štěpení Bap31 na p20Bap31, a tak i uvolnění Ca^{2+} z ER. Po stimulaci apoptickými podněty je však znatelná redistribuce PACS-2 z cytosolu a ER k mitochondriím, kam také translokuje defosforylovaný BID (Simmen et al., 2005).



Obrázek 4: Schéma průběhu apoptózy za účasti proteinů na rozhraní ER a mitochondrií. Po interakci prokaspázy-8 s vDED doménou Bap31 dochází k její aktivaci a naštěpení. Vzniklý p20Bap31 pak způsobí zvýšení toku Ca^{2+} z ER do mitochondrií, což způsobí změny v morfologii mitochondrií. Dochází také k fragmentaci mitochondrií Drp-1 dependentním dělením a k tvorbě póru ve vnější mitochondriální membráně, kudy proudí cytochrom c do cytosolu. To indukuje kaskádovou dráhu vedoucí k degradaci buňky (Wang et al., 2011).

2.2 Mitochondriální dělení

Kontaktní místa mezi ER a mitochondriemi hrají roli i ve většině případů dělení mitochondrií a to jak v savčích buňkách, tak i v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae*. U obou systémů byla pozorována konstriktce mitochondrií pomocí tubulů ER (Obr. 5), předcházející nasazení savčích Drp1 či homologních kvasinkových proteinů Dnm1 (Friedman et al., 2011).



Obrázek 5: 3D modely konstriktce mitochondrií (fialově) pomocí ER tubulů (zeleně) v kvasinkách. Uprostřed 2D tomografie. Červeně jsou zobrazeny kontakty ER a mitochondrií v maximální vzdálenosti 30 nm.. Měřítko: 200 nm (Friedman et al., 2011)

V případě kvasinek je Dnm1 rekrutován na mitochondriální membránu pomocí Fis1 a dvou adaptorových proteinů Caf4 a Mdv1 (Griffin et al., 2005). Multimerní Dnm1 tvoří helix, který není zakotven v membráně a jehož podjednotky po hydrolýze GTP změňují svou konformaci a způsobí tím zaškrcení mitochondriální membrány (Mears et al., 2011).

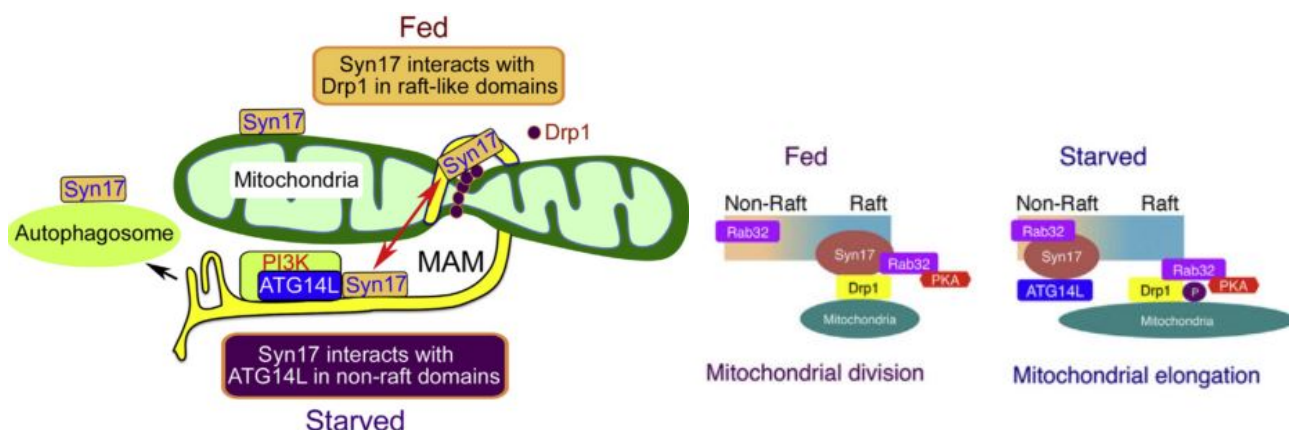
V myších embryonálních fibroblastech bylo zjištěno, že Drp1 je na povrch mitochondrií rekrutován čtyřmi různými proteiny: Mff, Fis1 a MiD49 a MiD51, přičemž hlavní roli hraje Mff. MiD49 a MiD51 preferenčně vážou neaktivní fosforylovanou formu Drp1, a tak mohou mít na dělení mitochondrií spíše inhibující účinek (Loson et al., 2013). Na rozdíl od nich Mff váže aktivní oligomerizovanou formu Drp1, které je schopná spustit mitochondriální dělení (Liu and Chan, 2015). V myších a opičích buňkách bylo zjištěno, že multimerní Drp1 na povrchu mitochondrií tvoří spirálu kolem zúžených částí mitochondrií a přímo se účastní dělení mitochondrií (Smirnova et al., 2001). V lidských buňkách bylo navíc ukázáno, že s komplexem Drp1-Mff interaguje evolučně konzervovaný syntaxin 17 (Syn17), jehož druhou funkcí je vazba na α -tubulin. To naznačuje funkci cytoskeletu v mitochondriálním dělení. Syn17 zároveň interaguje

s Rab32, který funguje jako protein kotvící A-kinázu. Navázání Syn17 znemožňuje Rab32 interakci s A-kinázou, která by jinak fosforylovala Drp1 a způsobila tak jeho inaktivaci (Arasaki et al., 2015).

Další důkaz o roli cytoskeletu při mitochondriálním dělení byl nalezen v lidských a myších buňkách. Jedna z izoform INF2, zakotvená v ER, zprostředkovává interakci mitochondrií s aktinovými filamenty i vlastním Drp1. INF2 by tak mohl napomáhat konstrikci mitochondrií či sestavení Drp1 na mitochondriální membráně (Chhabra and Higgs, 2006; Korobova et al., 2013).

2.3 Autofágie

Autofágie je způsob získávání živin pomocí degradace vlastních buněčných struktur, který je pro buňku důležitý mimo jiné, když buňka hladoví. Původ membrány tvořící autofagosom v savcích buňkách není zcela jasný a možná se liší podle příčin jeho vzniku. Při hladovění však hlavní roli při tvorbě autofagosomu hrají roli kontaktní místa mezi ER a mitochondriemi, což bylo potvrzeno jak v lidských, tak i hlodavcích buňkách. V těchto místech se při hladovění shromažďují proteiny spojené s autofágií. Navíc při přerušení kontaktů mezi ER a mitochondriemi dochází k zastavení autofágie (Hailey et al., 2010; Hamasaki et al., 2013). V lidských buňkách bylo zjištěno, že při hladovění dochází k přerušení interakce mezi Syn17 na MAM a Drp1 na mitochondriální membráně, což zapříčiní inhibici mitochondriálního dělení. Místo Drp1 rekrutuje Syn17 do těchto míst Atg14 (Obr. 6) (Arasaki et al., 2015). Následuje příchod dalších proteinů spojených s autofágií, pohlcování cytosolických komponent a jejich degradace po splynutí s lysozomem (Hailey et al., 2010).



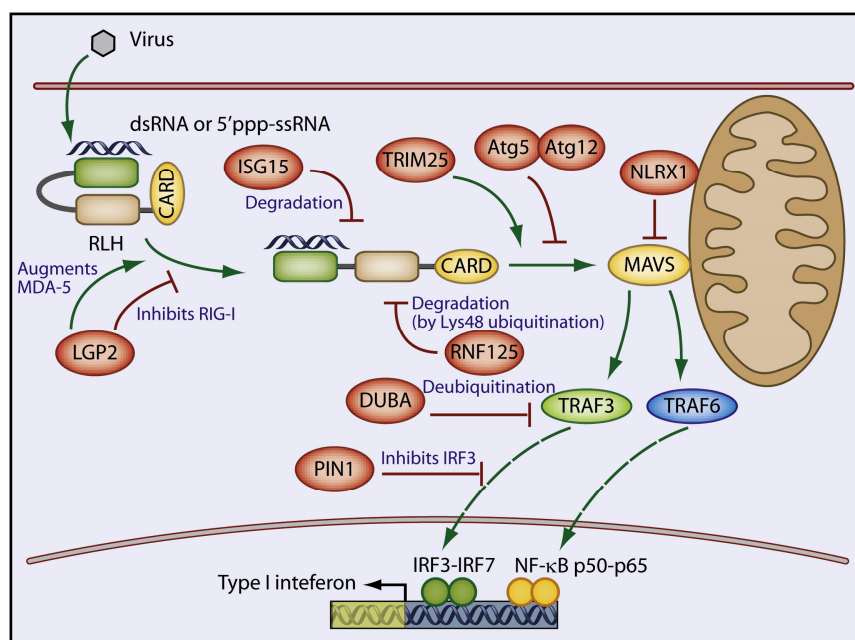
Obrázek 6: Po indukci hladovění se Syn 17 přesouvá z raftových domén MAM do domén sousedících, čímž dojde k přerušení interakce s Drp1 a Rab3. To umožní fosforylaci Drp1 a zabrání tak zaškrcování mitochondrií. Současně dojde k navázání Atg14 a dalších komponent tvorby autofagosomu. (Arasaki et al., 2015)

2.4 Syntéza a transport fosfolipidů

Jak naznačují izolované mitochondriální frakce z krysích jaterních buněk, MAM jsou obohaceny o řadu enzymů, které jsou potřebné pro syntézu fosfolipidů, jako například o fosfatidylserin syntázu (Vance, 1990), která syntetizuje fosfatidylserin (FS). Dle pokusů z buněk vaječníků křečků, je nově syntetizovaný FS díky blízkému kontaktu membrán obou organel blíže neidentifikovaným mechanismem transportován do mitochondrií. Zde je dekarboxylován na fosfatidylethanolamin (FE) fosfatidylserin dekarboxylázou (Shiao et al., 1995), která je lokalizována na vnější straně vnitřní mitochondriální membrány (Zborowski, 1983). V lidských buňkách bylo zjištěno, že touto drahou vzniká přibližně 30% celkového FE v buňce, přičemž zbylých 70% je syntetizováno v ER CDP-ethanolaminovou drahou z ethanolaminu. Po dekarboxylaci FS je část takto vzniklého FE transportována zpět do endoplasmatického retikula (Kainu et al., 2013). V ER a MAM hepatocytů existuje také dráha pro postupnou metylaci FE až na fosfatidylcholin fosfatidylethanolamin N-methyltransferázou (Shields et al., 2003). Mitochondrie se tak podílí na produkci komponent buněčných membrán.

2.5 Imunitní odpověď

Na rozhraní mitochondrií a ER v lidských hepatocytech se nacházejí proteiny účastnící se signalizace vrozené imunity. Zprostředkovávají zde obranu proti virovým infekcím rozeznáváním virové dsRNA proteinem RIG-I (Sumpter et al., 2005), který je při infekci redistribuován z cytosolu na MAM. Zde RIG-I interaguje s proteinem MAVS a také signálním kofaktorem TRAF3. Dráha spuštěná aktivací RIG-I vede ke zvýšení exprese interferonu IFN- β , který indukuje expresi dalších proteinů antivirové imunitní odpovědi (Obr. 7). Přerušení kontaktů mezi mitochondriemi a MAM se zdá mít stimulační účinky na RIG-I signální dráhu při virové infekci Sendai virem. MAVS se také vyskytuje na peroxisomech, což indukuje kooperaci mitochondrií a peroxisomů při antivirové signalizaci (Horner et al., 2011).



Obrázek 7: Schéma antivirové signalizační dráhy prostřednictvím MAVS. Po vniknutí viru do buňky dochází k rozeznání virové RNA proteinem RIG-I. RIG-I interaguje s MAVS na MAM, což spouští dráhy vedoucí k expresi interferonů v jádře. Červeně jsou značené regulátory této dráhy (Moore et al., 2008)

Během virové infekce se v MAM mění genová exprese stovek různých proteinů a záleží na konkrétním viru, zda-li jsou exprimovány více, či méně. Při infekci Sendai virem dochází například k zvýšené expresi proteinů zapojených do respirace, negativní regulace apoptózy a transportu proteinů, kdežto při infekci virem hepatitidy C (HCV) ke snížení exprese proteinů spojených s respirací. Tyto rozdíly mohou být způsobeny přímo působením viru, anebo odlišnou imunitní signalizací po rozeznání viru (Horner et al., 2015). Význam MAVS na MAM při

virové infekci je zdůrazněn i tím, že během infekce HCV, se tyto MAVS stávají cílem HCV proteázy NS3/4A. Dochází tak k přerušení RIG-I signalizační dráhy a tak i vrozené imunitní odpovědi (Horner et al., 2011).

Podobně narušuje imunitní odpověď v lidských buňkách i virus Dengue. Jeho NS4A interaguje s MAVS v MAM, částečně i s MAVS na mitochondriální membráně, ne však s MAVS na peroxisomech. Jeho transmembránová doména TM3 váže C-terminální transmembránovou doménu a N-terminální doménu MAVS, čímž brání interakci MAVS s RIG-I a vyvolání následné signální kaskády. Dochází tak represí fosforylace proteinu IRF3, jeho následné translokaci do jádra, kde by navázáním na promotorovou oblast spustil expresi IFN- β (He et al., 2016).

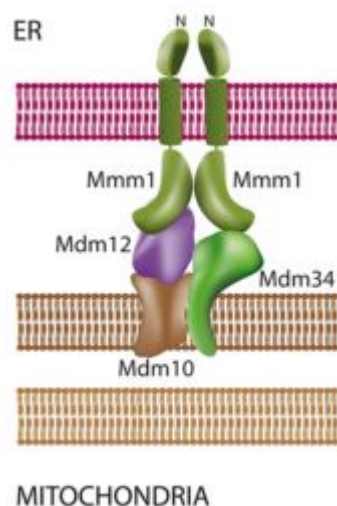
2.6 ERMES komplex

V kvasince *Saccharomyces cerevisiae* spojuje ER a MAM makromolekulární komplex proteinů zvaných ERMES (ER-mitochondria encounter structure), který se skládá ze čtyř proteinů: Mmm1, Mdm10, Mdm12 a Mdm34 (také nazývaný Mmm2). Mdm34 a Mdm10 jsou proteiny vnější mitochondriální membrány, Mmm1 je lokalizován v membráně ER a Mdm12 je periferní membránový protein, jehož lokalizace závisí na dostupnosti jeho interakčních partnerů (Obr. 8). Podobně jako u savčích buněk jsou spoje, zprostředkované komplexem ERMES, důležité pro výměnu fosfolipidů mezi organelami (Kornmann et al., 2009).

S komplexem ERMES také interaguje GTPázový mitochondriální protein Gem1, který reguluje distribuci ERMES

v buňce a kontroluje jeho roli ve výměně fosfolipidů mezi organelami. Tato fosfolipidová dráha je důležitá především v situacích, kdy jsou narušeny další dráhy syntézy FE v ER a ve vakuole (Kornmann et al., 2011).

Jiní autoři jsou však toho názoru, že se složeným ERMES komplexem interaguje pouze malá část Gem1 a že Gem1 nemá vliv na transport FS do OMM a na sestavení ERMES komplexu. Zpochybňují také, že by ERMES měl příliš velký vliv na metabolismus fosfolipidů v buňce. Mdm10, Mmm1 a Gem1 však podle nich mají klíčovou roli v určování morfologie

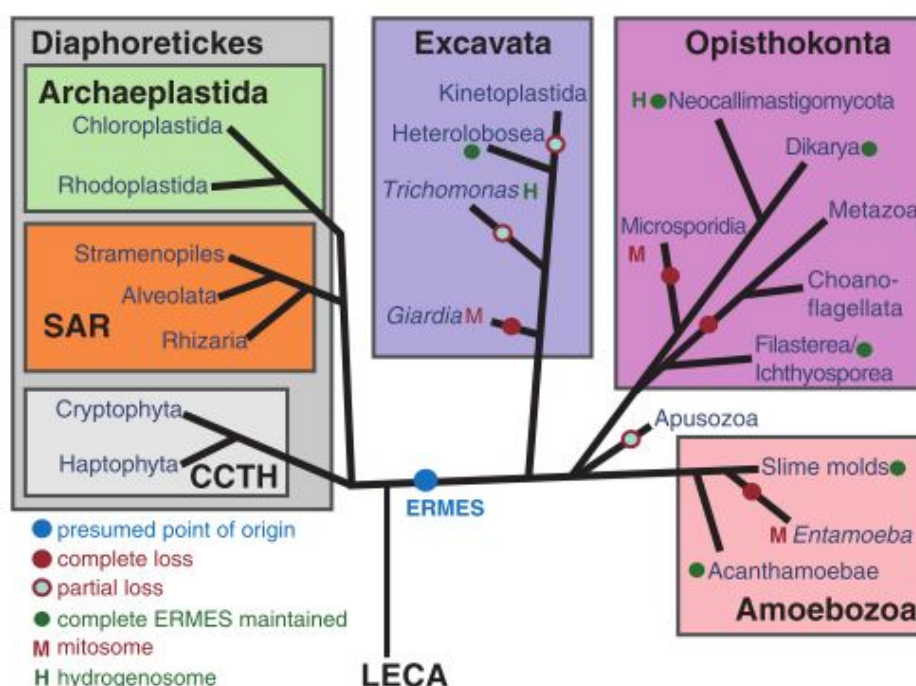


Obrázek 8: Model ERMES komplexu. Mmm1 je lokalizován v membráně ER, Mdm10 a Mdm34 v OMM. Mdm12 je zde lokalizován pomocí interakcí s ostatními proteiny tohoto komplexu (Schrader et al., 2015)

mitochondrií, která je důležitá pro distribuci mitochondrií při dělení buněk (Nguyen et al., 2012).

Podobně jako u savčích buněk, mají spoje tvořené ERMES komplexem roli v autofágii. V tomto případě se však jedná o autofágii specificky zaměřenou na odstraňování starých a poškozených mitochondrií, zvanou mitofágie. ERMES navádí rostoucí mitofagosom do kontaktních míst ER a mitochondrií a má tedy roli spíše v pozdějších fázích tohoto procesu (Böckler and Westermann, 2014).

ERMES je evolučně velmi konzervovaný komplex, který se vyskytuje u zástupců superskupin Opisthokonta, Excavata a Amoebozoa. U některých skupin však ztratil některé komponenty a někde vymizel zcela, jako např. u trubének, živočichů a u anaerobních organismů s velmi redukovanou formou mitochondrie, s mitosomem, mezi které patří *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* a mikrosporidie (Obr. 9). Některé jeho komponenty byly zachovány u *Leishmania major*, *Trypanosoma brucei*, *Trichomonas vaginalis* a *Acanthamoeba castellanii* (Wideman et al., 2013).



Obrázek 9: ERMES se pravděpodobně objevil u společného předka Amoebozoa, Opisthokonta a Excavata, jelikož u zbylých skupin nebyly nalezeny žádné jeho komponenty. Zcela vymizel u skupin Metazoa, Choanoflagellata a u organismů s mitosomy. Zachoval se alespoň částečně u organismů s hydrogenosomy či aerobními mitochondriemi (Wideman et al., 2013)

Rozsah kontaktů mezi ER a mitochondriemi, zprostředkovaných ERMES komplexem, je regulován proteinem Lam6. Většina tohoto proteinu se vyskytuje v kontaktních místech mezi ER a mitochondriemi, ale vyskytuje se také ve spojích vakuol a mitochondrií vCLAMP (Vacuole and mitochondria patches) a ve spojích vakuol a jádra NVJ (Nuclear–vacuolar junction). Chybí-li v buňce vCLAMP, zvýší se prostřednictvím Lam6 počet ERMES komplexů (Elbaz-Alon et al., 2015). vCLAMP se často vyskytuje v blízkosti ERMES komplexu a je tvořen vakuolárním proteinem Ypt7 a cytosolickým proteinem Vps39, který interaguje s mitochondriemi. Poměr vCLAMP a ERMES komplexů se liší podle fyziologických podmínek v buňce. ERMES komplexy se vyskytují ve větším množství při podmínkách vhodných pro respiraci, při kterých zároveň klesá počet vCLAMP komplexů (Hönscher et al., 2014). Podobně jako ERMES, hraje vCLAMP roli v transportu fosfolipidů (Elbaz-Alon et al., 2014).

2.7 EMC komplex

V kvasince byl také nalezen další proteinový komplex, který by mohl zprostředkovávat spoje mezi ER a mitochondriemi. Tzv. EMC komplex (Endoplasmic Reticulum Membrane Protein Complex) je tvořený podjednotkami Emc1-6 v membráně ER, které interagují s proteinem OMM Tom5. Díky vytváření spojů mezi ER a mitochondrií se EMC podílí na přenosu FS do mitochondrií (Lahiri et al., 2014). Tento komplex je velmi konzervovaný a pravděpodobně byl přítomen již u posledního společného eukaryotického předka (LECA). U některých organismů však zcela zmizel jako například u *Nosema ceranae*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Giardia intestinalis* a *Blastocystis hominis* (Wideman, 2015).

3 Interakce s peroxisomy a lysozomy

3.1 Peroxisomy – metabolismus, pexofágie a distribuce.

V blízkosti mitochondrií se často nachází i peroxisomy, a to jak v savčích buňkách, tak i v kvasinkách. V kvasinkách se 22-33% peroxisomů nachází v blízkosti ERMES komplexů. Konkrétní množství asociovaných organel závisí na aktuální fázi růstu a buněčném metabolismu. Přiblížení organel pravděpodobně slouží k efektivnější výměně metabolitů mezi těmito kompartmenty, pro což svědčí i obohacení peroxisomů v blízkosti mitochondriálních subdomén, které obsahují pyruvát dehydrogenázu (Cohen et al., 2014).

Spoje mezi peroxisomy a ERMES komplexem jsou v kvasinkách zprostředkovávány pomocí fyzického propojení peroxisomálního membránového proteinu Pex11 a N-koncové části Mdm34. Na toto propojení mají vliv i další komponenty ERMES komplexu a to Mdm10 a Mdm12. Je však možné, že spojení těchto organel se účastní i další proteiny. Na přítomnost těchto spojů má také vliv složení média, ve kterém kvasinky rostou. Vyskytují se, je-li v médiu přítomná glukóza a mizí, je-li glukóza nahrazena mastnými kyselinami (Mattiazzi Ušaj et al., 2015).

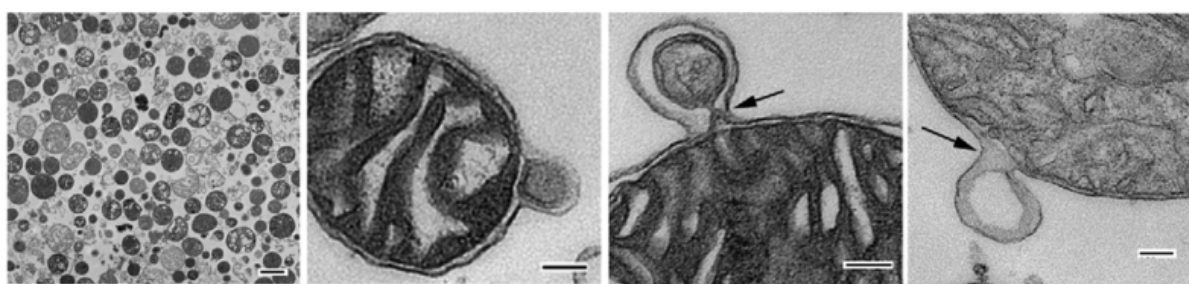
Mitochondrie by mohli také hrát roli v pexofágii, specifické autofágii pro odstraňování peroxisomů. Pexofágie se totiž odehrává v kontaktních místech mezi mitochondriemi a peroxisomy. Pro pexofágii je navíc důležité peroxisomální dělení. Před degradací je na povrch peroxisomů rekrutován prostřednictvím Atg11 komplex proteinů pro dělení peroxisomů, který obsahuje Dnm1, Caf4, Mdv1 a Fis1. Tento komplex tedy v kvasinkách slouží jak pro dělení mitochondrií, tak i peroxisomů. Kromě mitochondriální mašinérie Atg11 také navádí na peroxisomy protein Vps1, který je v kvasinkách zodpovědný za hlavní dráhu dělení peroxisomů (Mao et al., 2014; Motley et al., 2008).

V kvasinkách *Schizosaccharomyces pombe* bylo zjištěno, že část populace peroxisomů se v buňce pohybuje podél mitochondrií bez účasti cytoskeletu. Mitochondrie tak určují distribuci peroxisomů v buňce (Jourdain et al., 2008).

V myších buňkách bylo navíc zjištěno, že mezi mitochondriemi a peroxisomy existuje vztah ovlivňující redox potenciál v mitochondriích. Produkce kyslíkových radikálů v peroxisomech totiž narušuje rovnováhu redox potenciálu v mitochondriích a může vést k fragmentaci mitochondrií (Ivashchenko et al., 2011).

3.2 MDV váčky

Kromě přímého kontaktu mohou mitochondrie interagovat s dalšími kompartmenty pomocí vezikulárního transportu. V savčích buňkách byly objeveny váčky odštěpující se od mitochondrií (mitochondria-derived vesicles, MDV) (Obr. 10). Jedná se o 70-100nm struktury, které mohou být tvořeny jednou či oběma mitochondriálními membránami a jsou schopné selektivně inkorporovat obsah mitochondrií. Část váčků, která má v sobě inkorporovaný transmembránový protein MAPL, splývá s peroxisomy (Neuspiel et al., 2008; Soubannier et al., 2012b). MAPL na sebe váže Vps26A/Vps35 retromerní komplex, který je nutný pro doručení váčků do peroxisomů a mohl by tak hrát přímou roli při vzniku MDV (Braschi et al., 2010).



Obrázek 10: Tyto snímky z elektronového mikroskopu znázorňují pučení MDV z mitochondrií izolovaných z hovězích srdcí. Měřítka: obrázek nejvíce nalevo 500 nm, ostatní 100 nm (Soubannier et al., 2012b)

Jiná subpopulace MDV je v savčích buňkách targetována do lysozomů především při zvýšeném oxidativním stresu. Náklad, který MDV dováží z mitochondrií, je v lysozomech degradován (Soubannier et al., 2012a). Tvorba MDV je stimulována při oxidativním stresu a obsah MDV je vysoce selektivně obohacen o oxidované proteiny, které mohou být jak transmembránové, tak solubilní (Soubannier et al., 2012b).

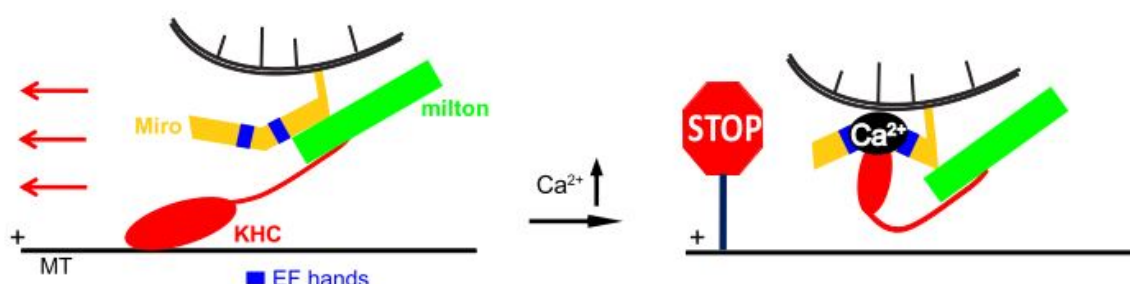
Při produkci kyslíkových radikálů se k pučícím MDV dostává protein parkin, který ubiquitinyluje proteiny a tak je předurčuje k degradaci. Předpokládá se, že by tak mohl značit poškozené proteiny pro jejich inkorporaci do MDV. Asociace parkinu s MDV je přechodná a protein během jejich zrání opět disociuje. Pro asociaci parkinu s MDV je nutná kináza PINK1. Touto cestou vznikají MDV s dvěma membránami. Při oxidativním stresu předchází vznik MDV indukci mitofágie depolarizací mitochondrií. Je to tedy relativně rychlý proces, který udržuje integritu mitochondrií odstraňováním poškozených částí (McLelland et al., 2014). Během tvorby MDV je na vnější povrch OMM rekrutován Syn17, který s nimi zůstává asociován i po

odštěpení váčků z mitochondrií. Na Syn17 se váže komplex HOPS (homotypic fusion and vacuole protein sorting), který zprostředkovává zacílení MDV do endolysozomů. Na membráně lysozomů tvoří Syn17 SNARE komplex s VAMP7 a SNAP29, který zajišťuje vlastní fúzi MDV s endolysozomy (McLelland et al., 2016).

4 Interakce s cytoskeletem

4.1 Motilita

V savčích buňkách je pohyb mitochondrií zprostředkováván pomocí komplexu proteinů obsahující mitochondriální Rho GTPázy Miro1 a Miro2, které jsou svou transmembránovou doménou zakotveny v OMM a které interagují s kinesin-vázajícími proteiny Trak1 a Trak2 (Fransson et al., 2006). Trak proteiny pak váží těžký řetězec kinesinu-1 (KHC), který umožňuje mitochondriím anterográdní pohyb pomocí mikrotubulů. Tento pohyb je regulovaný navázáním Ca^{2+} na EF hand motiv proteinů Miro. Vazba Ca^{2+} indukuje interakci Miro s KHC, čímž je znemožněna interakce mezi KHC a mikrotubuly a dochází tak k pozastavení anterográdního pohybu mitochondrií (Obr. 11). Tímto způsobem tak mitochondrie mohou být dopraveny a zadrženy v místech v buňce, kde je potřeba ATP či odčerpání Ca^{2+} z cytosolu (Wang et al., 2009).



Obrázek 11: Schéma způsobu regulace mitochondriálního pohybu pomocí vápníkových kationtů. Po navázání kationtů dochází k vytvoření vazebného místa pro KHC, který tak již nemůže interagovat s mikrotubuly a dochází tak k zastavení pohybu mitochondrie. MT- mikrotubuly, milton – Trak1 (Wang et al., 2009)

Navázáním Ca^{2+} na Miro proteiny dochází i k regulaci retrográdního transportu. Miro se totiž také vyskytuje v komplexu s dyneinem a dynaktinem, jenž tento pohyb umožňují (Morlino et al., 2014). I zde se propojení mitochondrií a mikrotubulů účastní Trak proteiny, které totiž obsahují kromě vazebného místa pro KHC i dvě místa pro dynein/dynaktin. Při jejich fyziologických koncentracích však kinesin-1 váže pouze Trak1. Trak proteiny totiž vytváří intramolekulární interakci, která znemožňuje navázání kinesinu-1. V případě Trak2, na rozdíl od Trak1, je pak tato interakce relativně stabilní a váže tak pouze dynein/dynaktin. Koncentrace jednotlivých Trak proteinů na povrchu mitochondrií tak zřejmě může určit, jestli se mitochondrie budou pohybovat převážně anterográdním či retrográdním směrem (van Spronsen et al., 2013).

V lidských a krysích buňkách bylo zjištěno, že s komplexem Miro1/2/Trak1/2 také mohou interagovat Mfn1 a Mfn2. Mfn2 se zdá být potřebný pro anterográdní pohyb. Pohyb mitochondrií tak může souviset i s fúzí mitochondrií či s kontakty s ER (Misko et al., 2010).

Pro anterográdní pohyb alespoň v krysích neuronech je zapotřebí také protein syntabulin, který svým karboxylovým koncem asociuje s OMM a který má také doménu vážící KHC. Zda-li souvisí s pohybem pomocí Miro/Trak komplexu, však zjišťováno nebylo a možná představuje alternativní způsob anterográdního pohybu (Cai et al., 2005).

Někdy je však zapotřebí mitochondrie spíše udržet v jednom místě. Například v axonech je v pohybu pouze přibližně třetina mitochondrií. Pro takovéto případy existuje v opičích fibroblastech a hlodavčích neuronech protein syntafilin (SNPH). Svou C-koncovou transmembránovou doménou asociuje s mitochondriemi a doménou vážící mikrotubuly ji kotví na místě. Tímto mechanismem je v buňce zajištěna správná hustota mitochondrií, která pomáhá udržovat nízké koncentrace vápníkových kationtů v cytosolu (Kang et al., 2008).

4.2 Dědičnost a distribuce

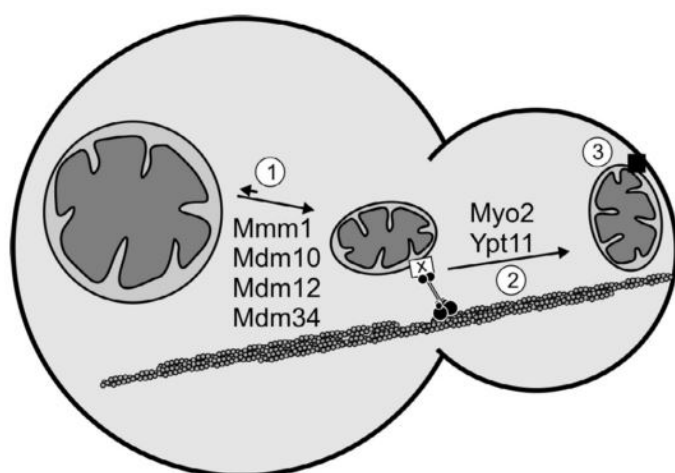
Způsob, jakým se mitochondrie pohybuje v buňkách *S. cerevisiae*, není dodnes zcela objasněn. Existují různé modely, které distribuci mitochondrií v buňce vysvětlují.

První z nich připisuje klíčovou funkci komplexu Arp2/3, který by mohl zprostředkovávat nukleaci a polymeraci aktinu a umožňovat tak jednosměrný anterográdní pohyb mitochondrií. Podjednotky komplexu Arp2/3 asociují s mitochondriemi prostřednictvím periferního membránového proteinu Puf1 a možná i pomocí dalších proteinů. Komplex Arp2/3 je nutný pro normální mitochondriální morfologii, motilitu a dědičnost (Boldogh et al., 2001; Fehrenbacher et al., 2005). Prostřednictvím proteinu Puf3 interaguje Arp2/3 komplex s Mdm12, komponentou ERMES komplexu (García-Rodríguez et al., 2007). ERMES komplex navíc ovlivňuje i organizaci mitochondriální DNA (mtDNA) a její segregaci během mitochondriálního dělení. Arp2/3 komplex by tak mohl působit jako mediátor mezi cytoskeletem a mtDNA a zajišťovat tak správnou segregaci zdravých mitochondrií s obsahem nukleoidů mezi mateřské a dceřiné buňky (Boldogh et al., 2003).

V poslední době nalézá podporu spíše druhý model, který připisuje anterográdní pohyb mitochondrií směrem do dceřiné buňky myosinu 2 (Myo2), který je přítomen na povrchu mi-

tochondrií (Förtsch et al., 2011). Myo2 interaguje s Rab GTPázou Ypt11, která je také pravděpodobně lokalizovaná na povrchu mitochondrií (Itoh et al., 2002; Lewandowska et al., 2013). Ypt11 navíc interaguje s proteinem Mmr1, který zajišťuje ukotvení mitochondrií ke kortikálnímu ER v dceřiných buňkách, čímž umožňuje jejich udržení v nových buňkách během pučení (Obr. 12) (Swayne et al., 2011).

Antagonistickou funkci plní v mateřských buňkách protein Num1, který zajišťuje udržení mitochondrií v mateřských buňkách zakotvením konce mitochondriálního tubulu k invaginovanému místu plasmatické membrány (Kleckner et al., 2013). Num1 se zde prostřednictvím Mdm36 sestavuje do většího komplexu a tento komplex se nalézá v blízkosti kortikálního ER a je tak nazýván komplexem kotvícím mitochondrie, ER a kortex (MECA). Je možné, že Mdm36 zde funguje jako mitochondriální receptor pro tento komplex, ale je velmi pravděpodobné, že existují i jiné proteiny plnící tuto funkci (Lackner et al., 2013).



Obrázek 12: Podjednotky ERMES komplexu zajišťují tvar a velikost mitochondrií (1), která dovoluje jejich účinný transport pomocí aktinového cytoskeletu. Během dělení se mitochondrie pomocí myosinového motoru transportují do pučící dceřiné buňky (2) a nakonec se ve špičce pučící buňky ukotví (3). (Förtsch et al., 2011)

V lidských buňkách byl objeven způsob, jakým dochází k distribuci mitochondrií při mitóze. Během konečných fází mitózy je distální konec mitochondrií silně obohacen o centromerický protein Cenp-F, který zde přímo interaguje s Miro proteiny. Část Cenp-F je k mitochondriím rekrutována již během S/G2 fáze. Vytváří tak spojení mezi mitochondriemi a rostoucím koncem mikrotubulu, čímž se anterográdním pohybem dostávají mitochondrie do periferních částí buňky (Kanfer et al., 2015).

5 Závěr

Interakce mitochondrií s dalšími buněčnými strukturami rozšiřují její funkce nad rámec toho, co je mitochondrie schopná obstarat samostatně. Pomáhají jí rychle reagovat na energeticky náročné stresové situace v místech, kde je to zrovna nejvíce zapotřebí, bránit organismus před virovou infekcí a podílet se na syntéze fosfolipidů, stavebních kamenů buněčných membrán. Díky nim se také dokáže dělit a distribuovat do další generace buněk, což je důležité i proto, že nedokáže vznikat *de novo*. Neustálé dělení a fúze mitochondrií také napomáhá rozlišení již nefunkčních částí, které následně podléhají degradaci prostřednictvím mitofágie. Hlavní příčinou mitochondriálního poškození je tvorba kyslíkových radikálů během elektronového transportu. Nenávratně poškozené proteiny je proto nutné odstraňovat pro udržení efektivity systému. Této kontroly kvality a odstraňování poškozených proteinů se účastní také MDV.

Některé interakce v savcích buňkách vykazují podobnost s interakcemi v kvasinkách, jako v případě mitochondriálního dělení a přenosu fosfolipidů mezi organelami. Předpokládá se, že v tomto případě se může jednat o evolučně konzervované mechanismy, které se vyskytují napříč jednotlivých skupin eukaryot. Některé další interakce jsou pak prozkoumané pouze u jedné ze zde probraných skupin jako v případě antivirové imunitní obrany či interakcí s peroxisomy. Otázkou tak zůstává, jestli jsou specifické pro danou skupinu či zda jejich širší taxonomickou přítomnost osvětlí další výzkum.

Význam interakcí mitochondrií s dalšími buněčnými komponenty je podtržen množstvím proteinů, které je zprostředkovávají, a to i v případech, kdy se mohou částečně funkčně překrývat jako v případě komplexu ERMES a komplexu EMC. Komplex ERMES u zvířat vymizel, ale mitochondrie zůstaly s ER spojeny prostřednictvím jinde zatím nenalezených komplexů, které se zde musely zformovat, aby nahradily jeho funkce.

Znalosti o interakcích mitochondrií z jiných organismů, než jsou modelové organismy ze superskupiny Opisthokonta, však značně zaostávají. Poznatky o těchto interakcích u parazitických protist by přitom mohly vést k vývoji nových léků zaměřených proti jejich vzniku, jelikož jejich narušení často vede i k úmrtí buněk/organismu. Otázkou však také zůstává, zda-li tyto interakce neztrácejí svůj význam v organismech s anaerobními formami mitochondrií, jako jsou hydrogenosomy a mitosomy. Jelikož u nich dochází k redukci jejich funkcí v porovnání

s aerobními mitochondriemi, možná ztrácejí i rozsah funkcí dosažených prostřednictvím interakcí s ostatními organelami a cytoskeletem. Právě u těchto organismů totiž například došlo ke ztrátě komplexu ERMES, ať už částečně či úplně. Unikátní interakce by například mohla existovat u organismu *Plasmodium falciparum*, který způsobuje malárii. Metody používané pro izolaci čistých frakcí mitochondrií tu totiž nejsou schopné oddělit od sebe mitochondrii a apikoplast, což naznačuje, že by spolu mohly být fyzicky propojeny (Kobayashi et al., 2007).

6 Seznam často používaných zkratek

Arp	Actin-related protein
Atg14	Autophagy-related protein 14
BAK	B-cell lymphoma 2 homologous antagonist killer
Bap31	B-cell receptor-associated protein 31
BAX	B-cell lymphoma 2-associated X protein
Bcl-x _L	B-cell lymphoma-extra large
BID	BH3 interacting-domain death agonist
Cenp-F	centromeric protein F
Dnm1	Dynamin-1-like protein
Drp1	Dynamin related protein
E2	Dihydrolipoyl acetyltransferase
EMC	Endoplasmic Reticulum Membrane Protein Complex
ER	Endoplasmic reticulum
ERMES	ER-mitochondria encounter structure
FE	Phosphatidylethanolamin
Fis 1	Mitochondrial fission 1 protein
FS	Phosphatidylserin
Gem1	GTPase EF-hand protein of Mitochondria
GSK-3 β	Glycogen synthase kinase-3 β
HCV	Hepatitis C virus
HR1 doména	Heptad repeat domain
IMM	Inner mitochondrial membrane
INF2	Inverted formin 2
IP ₃ R	Inositol triphosphate receptor
KHC	Kinesin-1 heavy chain
Lam6	Lipid transfer protein Anchored at Membrane contact site 6
MAM	Membrane associated with mitochondria
MAVS	Mitochondrial antiviral-signaling protein
MCU	Mitochondrial calcium uniporter
Mdm10/12/34	Mitochondrial distribution and morphology protein 10/12/34
MDV	Mitochondria-derived vesicles
Mff	mitochondrial fission factor
Mfn1/2	Mitofusin
MICU1/2	Mitochondrial Calcium Uptake 1/2
MiD49	Mitochondrial dynamics protein 49
MiD51	Mitochondrial dynamics protein 51
Miro1/2	Mitochondrial Rho GTPase 1
MITOL	Mitochondrial ubiquitin ligase
Mmm1/2	Maintenance of mitochondrial morphology protein 1/2
Mmr1	Mitochondrial Myo2 receptor-related protein 1
Myo2	Myosin 2
NLR	nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
NVJ	nuclear–vacuolar junction
OMM	Outer mitochondrial membrane
PACS-2	Phosphofurin acidic cluster sorting protein 2
PDP1	Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase Isoform 1
PTPIP51	Protein tyrosine phosphatase-interacting protein 51

Puf1 (také Jsn1), Puf3	Pumilio homology domain family member 1/3 (Just Say No 1)
Rab32	Ras related protein 32
RIG-I	retinoic acid-inducible gene 1 protein
Syn17	Syntaxin 17
tBID	Truncated BID
TDP-43	Transactive response DNA binding protein 43
Trak1/2 (také milton)	Trafficking kinesin-binding protein 1/2
VAPB	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B
vCLAMP	Vacuole and mitochondria patches
VDAC1	Voltage-dependent anion channel 1
Vps1/26A/35/39	Vacuolar protein sorting-associated protein
Ypt7/11	Yeast protein two 7/11

7 Seznam použité literatury

- Arasaki, K., Shimizu, H., Mogari, H., Nishida, N., Hirota, N., Furuno, A., Kudo, Y., Baba, M., Baba, N., Cheng, J., et al. (2015). A Role for the Ancient SNARE Syntaxin 17 in Regulating Mitochondrial Division. *Dev. Cell* **32**, 304–317.
- Böckler, S. and Westermann, B. (2014). Mitochondrial ER contacts are crucial for mitophagy in yeast. *Dev. Cell* **28**, 450–458.
- Boldogh, I. R., Yang, H. C., Nowakowski, W. D., Karmon, S. L., Hays, L. G., Yates, J. R. and Pon, L. A. (2001). Arp2/3 complex and actin dynamics are required for actin-based mitochondrial motility in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 3162–7.
- Boldogh, I. R., Nowakowski, D. W., Yang, H.-C., Chung, H., Karmon, S., Royes, P. and Pon, L. A. (2003). A Protein Complex Containing Mdm10p, Mdm12p, and Mmm1p Links Mitochondrial Membranes and DNA to the Cytoskeleton-based Segregation Machinery. *Mol. Biol. Cell* **14**, 4618–4627.
- Braschi, E., Goyon, V., Zunino, R., Mohanty, A., Xu, L., McBride, H. M., Neuspiel, M., Schauss, A. C., Braschi, E., Zunino, R., et al. (2010). Vps35 mediates vesicle transport between the mitochondria and peroxisomes. *Curr. Biol.* **20**, 1310–5.
- Bravo, R., Vicencio, J. M., Parra, V., Troncoso, R., Munoz, J. P., Bui, M., Quiroga, C., Rodriguez, A. E., Verdejo, H. E., Ferreira, J., et al. (2011). Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress. *J. Cell Sci.* **124**, 2143–52.
- Breckenridge, D. G., Stojanovic, M., Marcellus, R. C. and Shore, G. C. (2003). Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol. *J. Cell Biol.* **160**, 1115–1127.
- Cai, Q., Gerwin, C. and Sheng, Z.-H. (2005). Syntabulin-mediated anterograde transport of mitochondria along neuronal processes. *J. Cell Biol.* **170**, 959–969.
- Cárdenas, C., Miller, R. A., Smith, I., Bui, T., Molgó, J., Müller, M., Vais, H., Cheung, K.-H., Yang, J., Parker, I., et al. (2010). Essential Regulation of Cell Bioenergetics by Constitutive InsP3 Receptor Ca²⁺ Transfer to Mitochondria. *Cell* **142**, 270–283.
- Chhabra, E. S. and Higgs, H. N. (2006). INF2 Is a WASP Homology 2 Motif-containing Formin That Severs Actin Filaments and Accelerates Both Polymerization and Depolymerization. *J. Biol. Chem.* **281**, 26754–26767.

- Cohen, Y., Klug, Y. A., Dimitrov, L., Erez, Z., Chuartzman, S. G., Elinger, D., Yofe, I., Soliman, K., Gärtner, J., Thoms, S., et al.** (2014). Peroxisomes are juxtaposed to strategic sites on mitochondria. *Mol. BioSyst.* **10**, 1742–1748.
- Csordás, G., Renken, C., Várnai, P., Walter, L., Weaver, D., Buttle, K. F., Balla, T., Mannella, C. A. and Hajnóczky, G.** (2006). Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria. *J. Cell Biol.* **174**, 915–21.
- de Brito, O. M. and Scorrano, L.** (2008). Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature* **456**, 605–610.
- De Stefani, D., Raffaello, A., Teardo, E., Szabò, I. and Rizzuto, R.** (2011). A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature* **476**, 336–40.
- De Vos, K. J., Mórotz, G. M., Stoica, R., Tudor, E. L., Lau, K.-F., Ackerley, S., Warley, A., Shaw, C. E. and Miller, C. C. J.** (2012). VAPB interacts with the mitochondrial protein PTP51 to regulate calcium homeostasis. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 1299–311.
- Elbaz-Alon, Y., Rosenfeld-Gur, E., Shinder, V., Futerman, A. H., Geiger, T. and Schuldiner, M.** (2014). A dynamic interface between vacuoles and mitochondria in yeast. *Dev. Cell* **30**, 95–102.
- Elbaz-Alon, Y., Eisenberg-Bord, M., Shinder, V., Stiller, S. B., Shimoni, E., Wiedemann, N., Geiger, T. and Schuldiner, M.** (2015). Lam6 Regulates the Extent of Contacts between Organelles. *Cell Rep.* **12**, 7–14.
- Fehrenbacher, K. L., Boldogh, I. R. and Pon, L. A.** (2005). A Role for Jsn1p in Recruiting the Arp2/3 Complex to Mitochondria in Budding Yeast. *Mol. Biol. Cell* **16**, 5094–5102.
- Filadi, R., Greotti, E., Turacchio, G., Luini, A., Pozzan, T. and Pizzo, P.** (2015). Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum–mitochondria coupling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112**, E2174–E2181.
- Förtsch, J., Hummel, E., Krist, M. and Westermann, B.** (2011). The myosin-related motor protein Myo2 is an essential mediator of bud-directed mitochondrial movement in yeast. *J. Cell Biol.* **194**, 473–488.
- Fransson, Å., Ruusala, A. and Aspenström, P.** (2006). The atypical Rho GTPases Miro-1 and Miro-2 have essential roles in mitochondrial trafficking. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **344**, 500–510.
- Friedman, J. R., Lackner, L. L., West, M., DiBenedetto, J. R., Nunnari, J., Voeltz, G. K., Cho, D. H.,**

- Nakamura, T., Lipton, S. A., Yoon, Y., et al.** (2011). ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science* **334**, 358–62.
- García-Rodríguez, L. J., Gay, A. C. and Pon, L. A.** (2007). Puf3p, a Pumilio family RNA binding protein, localizes to mitochondria and regulates mitochondrial biogenesis and motility in budding yeast. *J. Cell Biol.* **176**, 197–207.
- Griffin, E. E., Graumann, J. and Chan, D. C.** (2005). The WD40 protein Caf4p is a component of the mitochondrial fission machinery and recruits Dnm1p to mitochondria. *J. Cell Biol.* **170**, 237–248.
- Hailey, D. W., Rambold, A. S., Satpute-Krishnan, P., Mitra, K., Sougrat, R., Kim, P. K. and Lippincott-Schwartz, J.** (2010). Mitochondria Supply Membranes for Autophagosome Biogenesis during Starvation. *Cell* **141**, 656–667.
- Hamasaki, M., Furuta, N., Matsuda, A., Nezu, A., Yamamoto, A., Fujita, N., Oomori, H., Noda, T., Haraguchi, T., Hiraoka, Y., et al.** (2013). Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature* **495**, 389–93.
- He, Z., Zhu, X., Wen, W., Yuan, J., Hu, Y., Chen, J., An, S., Dong, X., Lin, C., Yu, J., et al.** (2016). Dengue Virus Subverts Host Innate Immunity by Targeting Adaptor Protein MAVS. *J. Virol.* **90**, 7219–7230.
- Hönscher, C., Mari, M., Auffarth, K., Bohnert, M., Griffith, J., Geerts, W., van der Laan, M., Cabrera, M., Reggiori, F., Ungermann, C., et al.** (2014). Cellular metabolism regulates contact sites between vacuoles and mitochondria. *Dev. Cell* **30**, 86–94.
- Horner, S. M., Liu, H. M., Park, H. S., Briley, J. and Gale, M.** (2011). Mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) form innate immune synapses and are targeted by hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **108**, 14590–14595.
- Horner, S. M., Wilkins, C., Badil, S., Iskarpatyoti, J., Gale, M., Bravo-Sagua, R., Torrealba, N., Paredes, F., Morales, P., Pennanen, C., et al.** (2015). Proteomic Analysis of Mitochondrial-Associated ER Membranes (MAM) during RNA Virus Infection Reveals Dynamic Changes in Protein and Organelle Trafficking. *PLoS One* **10**, e0117963.
- Itoh, T., Watabe, A., Toh-e, A. and Matsui, Y.** (2002). Complex Formation with Ypt11p, a rab-Type Small GTPase, Is Essential To Facilitate the Function of Myo2p, a Class V Myosin, in Mitochondrial Distribution in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* **22**, 7744–7757.
- Itoh, T., Toh-e, A., Matsui, Y., Bohl, F., Kruse, C., AFerring, D. F., Jansen, R., Boldogh, I., Yang, H., Nowakowski, W., et al.** (2004). Mmr1p is a mitochondrial factor for Myo2p-dependent

- inheritance of mitochondria in the budding yeast. *EMBO J.* **23**, 2520–2530.
- Ivashchenko, O., Van Veldhoven, P. P., Brees, C., Ho, Y.-S., Terlecky, S. R. and Fransen, M.** (2011). Intraperoxisomal redox balance in mammalian cells: oxidative stress and interorganellar cross-talk. *Mol. Biol. Cell* **22**, 1440–1451.
- Iwasawa, R., Mahul-Mellier, A.-L., Datler, C., Pazarentzos, E., Grimm, S., Albayrak, T., Scherhammer, V., Schoenfeld, N., Braziulis, E., Mund, T., et al.** (2011). Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction. *EMBO J.* **30**, 556–568.
- Jourdain, I., Sontam, D., Johnson, C., Dillies, C. and Hyams, J. S.** (2008). Dynamin-Dependent Biogenesis, Cell Cycle Regulation and Mitochondrial Association of Peroxisomes in Fission Yeast. *Traffic* **9**, 353–365.
- Kainu, V., Hermansson, M., Hänninen, S., Hokynar, K. and Somerharju, P.** (2013). Import of phosphatidylserine to and export of phosphatidylethanolamine molecular species from mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* **1831**, 429–37.
- Kanfer, G., Courthéoux, T., Peterka, M., Meier, S., Soste, M., Melnik, A., Reis, K., Aspenström, P., Peter, M., Picotti, P., et al.** (2015). Mitotic redistribution of the mitochondrial network by Miro and Cenp-F. *Nat. Commun.* **6**, 8015.
- Kang, J.-S., Tian, J.-H., Pan, P.-Y., Zald, P., Li, C., Deng, C., Sheng, Z.-H., Aiello, G. L., Bach-y-Rita, P., Belles, B., et al.** (2008). Docking of axonal mitochondria by syntaphilin controls their mobility and affects short-term facilitation. *Cell* **132**, 137–48.
- Karpova, T., Danchuk, S., Kolobova, E. and Popov, K. M.** (2003). Characterization of the isozymes of pyruvate dehydrogenase phosphatase: implications for the regulation of pyruvate dehydrogenase activity. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* **1652**, 126–135.
- Klecker, T., Scholz, D., Förtsch, J., Westermann, B., Alberti, S., Gitler, A. D., Lindquist, S., Altmann, K., Frank, M., Neumann, D., et al.** (2013). The yeast cell cortical protein Num1 integrates mitochondrial dynamics into cellular architecture. *J. Cell Sci.* **126**, 2924–30.
- Kobayashi, T., Sato, S., Takamiya, S., Komaki-Yasuda, K., Yano, K., Hirata, A., Onitsuka, I., Hata, M., Mi-ichi, F., Tanaka, T., et al.** (2007). Mitochondria and apicoplast of *Plasmodium falciparum*: Behaviour on subcellular fractionation and the implication. *Mitochondrion* **7**, 125–132.
- Kornmann, B., Currie, E., Collins, S. R., Schuldiner, M., Nunnari, J., Weissman, J. S., Walter, P., Voelker, D. R., Achleitner, G., Vance, J. E., et al.** (2009). An ER-mitochondria tethering complex

- revealed by a synthetic biology screen. *Science* **325**, 477–81.
- Kornmann, B., Osman, C. and Walter, P.** (2011). The conserved GTPase Gem1 regulates endoplasmic reticulum-mitochondria connections. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **108**, 14151–14156.
- Korobova, F., Ramabhadran, V., Higgs, H. N., Nunnari, J., Suomalainen, A., Martinou, J. C., Youle, R. J., Hoppins, S., Nunnari, J., Youle, R. J., et al.** (2013). An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2. *Science* **339**, 464–7.
- Lackner, L. L., Ping, H., Graef, M., Murley, A. and Nunnari, J.** (2013). Endoplasmic reticulum-associated mitochondria-cortex tether functions in the distribution and inheritance of mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, E458–E467.
- Lahiri, S., Chao, J. T., Tavassoli, S., Wong, A. K. O., Choudhary, V., Young, B. P., Loewen, C. J. R. and Prinz, W. A.** (2014). A Conserved Endoplasmic Reticulum Membrane Protein Complex (EMC) Facilitates Phospholipid Transfer from the ER to Mitochondria. *PLoS Biol.* **12**,.
- Lewandowska, A., Macfarlane, J. and Shaw, J. M.** (2013). Mitochondrial association, protein phosphorylation, and degradation regulate the availability of the active Rab GTPase Ypt11 for mitochondrial inheritance. *Mol. Biol. Cell* **24**, 1185–1195.
- Liu, R. and Chan, D. C.** (2015). The mitochondrial fission receptor Mff selectively recruits oligomerized Drp1. *Mol. Biol. Cell* **26**, 4466–4477.
- Loson, O. C., Song, Z., Chen, H. and Chan, D. C.** (2013). Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission. *Mol. Biol. Cell* **24**, 659–667.
- Mao, K., Liu, X., Feng, Y. and Klionsky, D. J.** (2014). The progression of peroxisomal degradation through autophagy requires peroxisomal division. *Autophagy* **10**, 652–661.
- Mattiazzi Ušaj, M., Brložnik, M., Kaferle, P., Žitnik, M., Wolinski, H., Leitner, F., Kohlwein, S. D., Zupan, B. and Petrovič, U.** (2015). Genome-Wide Localization Study of Yeast Pex11 Identifies Peroxisome–Mitochondria Interactions through the ERMES Complex. *J. Mol. Biol.* **427**, 2072–2087.
- McLelland, G.-L., Soubannier, V., Chen, C. X., McBride, H. M., Fon, E. A., Augustin, S., Nolden, M., Muller, S., Hardt, O., Arnold, I., et al.** (2014). Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control. *EMBO J.* **33**, n/a–n/a.
- McLelland, G.-L., Lee, S. A., McBride, H. M. and Fon, E. A.** (2016). Syntaxin-17 delivers PINK1/parkin-dependent mitochondrial vesicles to the endolysosomal system. *J. Cell Biol.* jcb.201603105.

- Mears, J. A., Lackner, L. L., Fang, S., Ingeman, E., Nunnari, J. and Hinshaw, J. E. (2011).** Conformational changes in Dnm1 support a contractile mechanism for mitochondrial fission. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **18**, 20–26.
- Misko, A., Jiang, S., Wegorzewska, I., Milbrandt, J. and Baloh, R. H. (2010).** Mitofusin 2 Is Necessary for Transport of Axonal Mitochondria and Interacts with the Miro/Milton Complex. *J. Neurosci.* **30**, 4232–4240.
- *Moore, C. B., Ting, J. P.-Y., Arimoto, K., Takahashi, H., Hishiki, T., Konishi, H., Fujita, T., Shimotohno, K., Cheng, G., Zhong, J., et al. (2008).** Regulation of Mitochondrial Antiviral Signaling Pathways. *Immunity* **28**, 735–739.
- Morlino, G., Barreiro, O., Baixauli, F., Robles-Valero, J., Gonzalez-Granado, J. M., Villa-Bellosta, R., Cuenca, J., Sanchez-Sorzano, C. O., Veiga, E., Martin-Cofreces, N. B., et al. (2014).** Miro-1 Links Mitochondria and Microtubule Dynein Motors To Control Lymphocyte Migration and Polarity. *Mol. Cell. Biol.* **34**, 1412–1426.
- Motley, A. M., Ward, G. P. and Hettema, E. H. (2008).** Dnm1p-dependent peroxisome fission requires Caf4p, Mdv1p and Fis1p. *J. Cell Sci.* **121**, 1633–40.
- Neuspiel, M., Schauss, A. C., Braschi, E., Zunino, R., Rippstein, P., Rachubinski, R. A., Andrade-Navarro, M. A. and McBride, H. M. (2008).** Cargo-Selected Transport from the Mitochondria to Peroxisomes Is Mediated by Vesicular Carriers. *Curr. Biol.* **18**, 102–108.
- Nguyen, T. T., Lewandowska, A., Choi, J.-Y., Markgraf, D. F., Junker, M., Bilgin, M., Ejsing, C. S., Voelker, D. R., Rapoport, T. A. A. and Shaw, J. M. (2012).** Gem1 and ERMES do not directly affect phosphatidylserine transport from ER to mitochondria or mitochondrial inheritance. *Traffic* **13**, 880–90.
- Patron, M., Checchetto, V., Raffaello, A., Teardo, E., Vecellio Reane, D., Mantoan, M., Granatiero, V., Szabò, I., De Stefani, D. and Rizzuto, R. (2014).** MICU1 and MICU2 Finely Tune the Mitochondrial Ca²⁺ Uniporter by Exerting Opposite Effects on MCU Activity. *Mol. Cell* **53**, 726–737.
- Raffaello, A., De Stefani, D., Sabbadin, D., Teardo, E., Merli, G., Picard, A., Checchetto, V., Moro, S., Szabò, I., Rizzuto, R., et al. (2013).** The mitochondrial calcium uniporter is a multimer that can include a dominant-negative pore-forming subunit. *EMBO J.* **32**, 2362–2376.
- Rizzuto, R., Pinton, P., Carrington, W., Fay, F. S., Fogarty, K. E., Lifshitz, L. M., Tuft, R. A., Pozzan, T., Lawrie, A. M., Rizzuto, R., et al. (1998).** Close contacts with the endoplasmic reticulum as

- determinants of mitochondrial Ca²⁺ responses. *Science* **280**, 1763–6.
- Roucou, X., Montessuit, S., Antonsson, B. and Martinou, J.-C.** (2002). Bax oligomerization in mitochondrial membranes requires tBid (caspase-8-cleaved Bid) and a mitochondrial protein. *Biochem. J.* **368**, 915–21.
- Rutter, G. A. and Denton, R. M.** (1988). Regulation of NAD⁺-linked isocitrate dehydrogenase and 2-oxoglutarate dehydrogenase by Ca²⁺ ions within toluene-permeabilized rat heart mitochondria. Interactions with regulation by adenine nucleotides and NADH/NAD⁺ ratios. *Biochem. J.* **252**, 181–9.
- Sancak, Y., Markhard, A. L., Kitami, T., Kovács-Bogdán, E., Kamer, K. J., Udeshi, N. D., Carr, S. A., Chaudhuri, D., Clapham, D. E., Li, A. A., et al.** (2013). EMRE is an essential component of the mitochondrial calcium uniporter complex. *Science* **342**, 1379–82.
- *Schrader, M., Godinho, L. F., Costello, J. L. and Islinger, M.** (2015). The different facets of organelle interplay—an overview of organelle interactions. *Front. Cell Dev. Biol.* **3**, 56.
- Shiao, Y. J., Lupo, G. and Vance, J. E.** (1995). Evidence that phosphatidylserine is imported into mitochondria via a mitochondria-associated membrane and that the majority of mitochondrial phosphatidylethanolamine is derived from decarboxylation of phosphatidylserine. *J. Biol. Chem.* **270**, 11190–11198.
- Shields, D. J., Lehner, R., Agellon, L. B. and Vance, D. E.** (2003). Membrane Topography of Human Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase. *J. Biol. Chem.* **278**, 2956–2962.
- Simmen, T., Aslan, J. E., Blagoveshchenskaya, A. D., Thomas, L., Wan, L., Xiang, Y., Feliciangeli, S. F., Hung, C.-H., Crump, C. M., Thomas, G., et al.** (2005). PACS-2 controls endoplasmic reticulum–mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. *EMBO J.* **24**, 717–729.
- Smirnova, E., Griparic, L., Shurland, D.-L. and van der Bliek, A. M.** (2001). Dynamin-related Protein Drp1 Is Required for Mitochondrial Division in Mammalian Cells. *Mol. Biol. Cell* **12**, 2245–2256.
- Soubannier, V., McLelland, G.-L., Zunino, R., Braschi, E., Rippstein, P., Fon, E. A., McBride, H. M., Neuspiel, M., Schauss, A. C., Braschi, E., et al.** (2012a). A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes. *Curr. Biol.* **22**, 135–41.
- Soubannier, V., Rippstein, P., Kaufman, B. A., Shoubridge, E. A., McBride, H. M., Arnold, I., Langer, T., Augustin, S., Nolden, M., Muller, S., et al.** (2012b). Reconstitution of Mitochondria Derived Vesicle Formation Demonstrates Selective Enrichment of Oxidized Cargo. *PLoS One* **7**, e52830.

- Stoica, R., De Vos, K. J., Paillusson, S., Mueller, S., Sancho, R. M., Lau, K.-F., Vizcay-Barrena, G., Lin, W.-L., Xu, Y.-F., Lewis, J., et al. (2014).** ER-mitochondria associations are regulated by the VAPB-PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43. *Nat. Commun.* **5**, 3996.
- Sugiura, A., Nagashima, S., Tokuyama, T., Amo, T., Matsuki, Y., Ishido, S., Kudo, Y., McBride, H. M., Fukuda, T., Matsushita, N., et al. (2013).** MITOL Regulates Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contacts via Mitofusin2. *Mol. Cell* **51**, 20–34.
- Sumpster, R., Loo, Y.-M., Foy, E., Li, K., Yoneyama, M., Fujita, T., Lemon, S. M. and Gale, M. (2005).** Regulating Intracellular Antiviral Defense and Permissiveness to Hepatitis C Virus RNA Replication through a Cellular RNA Helicase, RIG-I. *J. Virol.* **79**, 2689–2699.
- Swayne, T. C., Zhou, C., Boldogh, I. R., Charalel, J. K., McFaline-Figueroa, J. R., Thoms, S., Yang, C., Leung, G., McInnes, J., Erdmann, R., et al. (2011).** Role for cER and Mmr1p in anchorage of mitochondria at sites of polarized surface growth in budding yeast. *Curr. Biol.* **21**, 1994–1999.
- Szabadkai, G., Bianchi, K., Várnai, P., De Stefani, D., Wieckowski, M. R., Cavagna, D., Nagy, A. I., Balla, T. and Rizzuto, R. (2006).** Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺ channels. *J. Cell Biol.* **175**, 901–911.
- Territo, P. R., Mootha, V. K., French, S. A., Balaban, R. S., Balaban, R. S., Kantor, H. L., Katz, L. A., Briggs, R. W., Balaban, R. S., Mootha, V. K., et al. (2000).** Ca(2+) activation of heart mitochondrial oxidative phosphorylation: role of the F(0)/F(1)-ATPase. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **278**, C423–35.
- Tomar, D., Dong, Z., Shanmughapriya, S., Koch, D. A., Thomas, T., Hoffman, N. E., Timbalia, S. A., Goldman, S. J., Breves, S. L., Corbally, D. P., et al. (2016).** MCUR1 Is a Scaffold Factor for the MCU Complex Function and Promotes Mitochondrial Bioenergetics. *Cell Rep.* **15**, 1673–1685.
- Turkan, A., Hiromasa, Y. and Roche, T. E. (2004).** Formation of a complex of the catalytic subunit of pyruvate dehydrogenase phosphatase isoform 1 (PDP1c) and the L2 domain forms a Ca²⁺ binding site and captures PDP1c as a monomer. *Biochemistry* **43**, 15073–15085.
- van Spronsen, M., Mikhaylova, M., Lipka, J., Schlager, M. A., van den Heuvel, D. J., Kuijpers, M., Wulf, P. S., Keijzer, N., Demmers, J., Kapitein, L. C., et al. (2013).** TRAK/Milton Motor-Adaptor Proteins Steer Mitochondrial Trafficking to Axons and Dendrites. *Neuron* **77**, 485–502.
- Vance, E. (1990).** Phospholipid Synthesis in a Membrane Fraction Associated with Mitochondria. *J. Biol. Chem.* **265**, 7248–7257.

- Wang, X., Schwarz, T. L., Adio, S., Reth, J., Bathe, F., Woehlke, G., Aspenstrom, P., Fransson, A., Saras, J., Bader, M. F., et al.** (2009). The mechanism of Ca^{2+} -dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell* **136**, 163–74.
- *Wang, B., Nguyen, M., Chang, N. C., Shore, G. C., Alirol, E., James, D., Huber, D., Marchetto, A., Vergani, L., Martinou, J., et al.** (2011). Fis1, Bap31 and the kiss of death between mitochondria and endoplasmic reticulum. *EMBO J.* **30**, 451–452.
- Wideman, J. G.** (2015). The ubiquitous and ancient ER membrane protein complex (EMC): tether or not? *F1000Research* **4**, 624.
- Wideman, J. G., Gawryluk, R. M. R., Gray, M. W. and Dacks, J. B.** (2013). The ancient and widespread nature of the ER-mitochondria encounter structure. *Mol. Biol. Evol.* **30**, 2044–2049.
- Williams, A., Hayashi, T., Wolozny, D., Yin, B., Su, T.-C., Betenbaugh, M. J. and Su, T.-P.** (2016). The non-apoptotic action of Bcl-xL: regulating Ca^{2+} signaling and bioenergetics at the ER-mitochondrion interface. *J. Bioenerg. Biomembr.* **48**, 211–225.
- Zborowski, J.** (1983). Phosphatidylserine decarboxylase is located on the external side of the inner mitochondrial membrane. *FEBS Lett.* **157**, 179–182.

* sekundární citace